

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/16

A61K 9/32

A61K 9/36 A61K 9/10

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 89107115.6

[45]授权公告日 1999 年 6 月 2 日

[11]授权公告号 CN 1043508C

[22]申请日 89.9.15 [24]颁证日 99.3.11
[21]申请号 89107115.6
[30]优先权
[32]88.9.16 [33]IT[31]21961-A/88
[73]专利权人 里科达蒂化学药物公司
地址 瑞士恰家
[72]发明人 金卡洛·桑吐斯 罗伯特·高尔兹
审查员 47 16

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 张元忠

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 控制释放治疗系统的液体药用制剂的制备方法

[57]摘要

本发明是关于制备控制释放治疗系统的液体药用组合物方法,该组合物包括: a)含有效成份特别是茶碱的微粒,其体积在液体介质中容易保持悬浮状态并特别适用于薄膜包衣。b)一系列包裹上述微粒的多层薄膜,并使微粒中的有效成份在预先确定的时间内有控制的释放,同时设法维持相当长时间的释放特性。c)备用的或重新组成的液体制剂的媒介液,其特点是含有速效剂量的有效成份。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.液体药用形式受控释放治疗体系的制备方法,受控释放体系包含一包衣微粒形式的有效成份受控释放形式,该包衣微粒的大小在 50 - 500 微米之间,具有均匀的表面、近似球形的形状且表现密度为 300 - 800g/L,所述包衣微粒包括:

1)含有效成份及合适的赋形剂的微粒核,所述微粒核具有均匀光滑的表面,及

2)覆盖所述微粒核的一系列多层包衣,所述包衣包括:

a)与所述微粒核接触的第一层,该层对 PH 变化不敏感,它包括第一种成份与第二种成份各种不同比例的混合物,第一种成份选自纤维素衍生物或丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或甲基丙烯酸甲酯的共聚物,第二种成份由氢化或部分氢化的植物油与增塑剂组成,第一层包衣起扩散膜的作用,可调节核内药物的释放;

b)在第一层之上的一系列连续的包衣,逐层覆盖,构成了一系列交替排列的亲水性和亲油性物质层。

2.按照权利要求 1 的方法,其中控释的治疗体系还包括用于所述包衣微粒的液体给药媒介,而且除了合适的添加剂成分外,还含有立即起作用数量的与控释微粒中有效成份相同的成份,该有效成份溶解在液体媒介中或临时加到液体媒介中。

3.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是所用的有效成份为茶碱和/或其药用盐。

4.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是第一层包衣中混合物

的两种成份按 20 - 80 % 的相互可变的比例混合。

5.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是构成亲水性层的具有或不具有抗胃特性的物质选自乙酰邻苯二甲酸纤维素,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯或甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

6.按照权利要求 5 所述的方法,其特征是所述覆盖第一包衣的连续包衣包括含增塑剂的亲水组分层。

7.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是构成亲脂层的物质是亲脂组分,选自 $C_6 - C_{32}$ 脂肪酸的一-、二-、三-甘油酯、巴西棕榈蜡、蜂蜡、小烛树蜡、醇和脂肪酸。

8.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是所述的植物油选自棉子油、花生油、蓖麻油。

9.按照权利要求 1 所述的方法,其特征是覆盖在所述微粒之上的多层包衣系列系选自:

a)乙基纤维素和氢化蓖麻油,然后是乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂;

b)乙基纤维素和氢化蓖麻油,接着是乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂,然后用蜡和乙酰邻苯二甲酸纤维素交替包衣,最后用乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂作为外层;

c)乙基纤维素和氢化蓖麻油,接着用甘油单硬脂酸酯、蜂蜡、十六烷醇和十八烷醇组成的混合物进行包衣,然后是乙酰邻苯二甲酸纤维素层和增塑剂层,亲脂和亲水层可重复交替数次;

d)乙基纤维素和氢化蓖麻油,接着是甘油单硬脂酸酯、蜂蜡、十六烷醇和十八烷醇组成的混合物层,然后用乙酰邻苯二甲酸纤

纤维素和增塑剂层交替包衣;

e)包衣次序与上述 a)、b)、和 c)类似, 其中将氢化蓖麻油换成乙酰邻苯二甲酸二乙酯或其它增塑剂。

10.按照权利要求 1 所述的方法, 其特征是包衣微粒的大小在 125 - 250 微米之间。

11.按照权利要求 2 所述的方法, 其特征是所述媒介除速效剂量的有效成份之外, 还含有悬浮剂、结构形成剂、甜味剂、缓冲剂、防腐剂、芳香剂。

12.按照权利要求 2 所述的方法, 其特征是将体系各成份的混合物悬浮于水或由水和与水混溶的溶剂组成的混合物中, 得到一立即可用的液体剂型。

13.按照权利要求 2 所述的方法, 其特征是体系成份的混合物组成一临时的制剂, 它可在用于治疗时悬浮于含水溶剂中。

14.按照权利要求 13 所述的方法, 其特征是由可临时悬浮的固体混合物构成的制剂尤其被用于在水介质中稳定性差的有效成份。

15.按照权利要求 1 所述的方法, 其特征是该体系可用于有效成份的给药, 有效成份系选自消炎、抗组胺、利尿、胃动力和抗哮喘药。

16.按照权利要求 1 或 9 所述的方法, 其特征是增塑剂系选自邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸三烷基酯、乙酰化植物油和甘油酯、聚乙二醇和丙二醇。

17.按照权利要求 1 所述的方法, 其特征是所述的赋形剂系选自磷酸氢钙、乳糖、微晶纤维素、淀粉、滑石粉、糖、聚乙烯吡

咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙烯基乙酸酯共聚物、磷酸钠、氢化蓖麻油、柠檬酸和酒石酸。

18.按照权利要求1或2所述的方法,其特征是首先用湿法将有效成份和赋形剂捏和制粒;接着用所述的第一层包衣对微粒进行包衣,再用由亲水性和亲油性层的交替排列组成的连续包衣系列进行包衣。

19.按照权利要求18所述的方法,其特征是湿法捏和是通过用选自水、醇或水-醇混合液的一种溶剂作为捏和液来达到的。

20.按照权利要求18所述的方法,其特征在于微粒是通过锅包衣系统或流化床系统进行包衣的。

21.按照权利要求18所述的方法,其特征是微粒的包衣是通过将包衣材料溶于有机溶剂、或应用包衣材料的水分散液、或直接使用熔融状态的包衣材料而达到的。

22.按照权利要求18所述的方法,其特征是包衣微粒与合适的悬浮剂和芳香剂混合并贮存,以构成在应用时可悬浮于含水媒介中的干燥制剂。

23.按照权利要求18所述的方法,其特征是包衣微粒被分散在含有悬浮剂和芳香剂的所述液体媒介中。

24.按照权利要求18所述的方法,其特征是将立即起作用数量的有效成份加到含有与合适悬浮剂、芳香剂混和的包衣微粒的干燥制剂中。

25.按照权利要求18所述的方法,其特征是将立即起作用数量的有效成份加入到含有悬浮剂与芳香剂的液体媒介中以得到立即可用的剂型。

说明书

液体药剂受控释放治疗体系的制备方法

以通常形式服用药物时，一个重要情况是在两次连续剂量服用期间药物的血浆浓度在高低之间波动。事实上，如果药物吸收太快，则可能药物血浆浓度过高，导致不良作用，甚至出现毒性副作用。另一方面，具有短半衰期的药物由于消除太快，需要频繁服用。在以上两种情况下，病人必须十分仔细，因为在治疗时需要特别注意用药的连续性，但该条件未必容易达到。因此，药学研究一直努力试图配制能延长药物有效成份在机体内最佳血浆浓度持续时间的制剂，以便减少用药次数并改善病人对治疗的反应。

使有效成份按时逐渐和受控释放的药用组合物的制备方法在制药学技术领域是熟知的。该体系已知包括片剂、胶囊、微胶囊、微球和普通剂型，其中有效成份通过各种机制逐渐地释放。

众所周知，在治疗时，特别是需要重复给药时，口服给药是最常采用和最易被病人接受的。在口服制剂中，液体制剂的优点在于剂量容易根据患者进行变动，因而较易被接受，特别是易被儿童和老人接受。因此，相对于受控释放的固体制剂来说，受控释放的液体制剂是更有利的。

在制备受控释放的液体药用组合物时会遇到一些困难，其中之一是实际的控制释放的制剂必须在尺寸上容易悬浮并在液体媒

介质中保持悬浮状态；此外，应尽可能避免其在媒介物中分布不良或不均匀；最好还要避免由于咽下含粗颗粒的悬浮液而出现的不愉快感觉（沙子效应），这可通过适当缩小需悬浮的颗粒大小来达到。但另一方面，应用尺寸缩小的颗粒，必然增加扩散的表面积，这样就会象具有较大尺寸颗粒的剂型一样，难于保持稳定和长时间的受控释放。

另一个的困难是不易得到能长时间维持所含药物释放特性的受控释放的液体制剂。上述问题的解决具有经济上和治疗上的重要价值，因为无论对于需要尽可能长时间稳定的既用液体剂型，还是对于在使用时配制的液体制剂，一旦治疗剂分散在媒介物中之后都要求保持相当长时间的稳定。

所有的上述困难可以解释为什么就我们所知迄今只有几种受控释放的液体体系，而且它们中实际上只有一种是市场上可以买到的。

作为已知的受控释放的液体制剂的实例，我们可以列举以下的专利：BE903540，WO85/03000，WO87/07833，US4221778和US4717713。

因此，需要有一种以液体口服剂型给药的体系，它使药物能按照预定的计划以最佳方式定时释放。该体系应该能根据服用的有效成份所特有的治疗特性进行调节，应具有均匀的特点以使剂量准确，而且即使在治疗开始后也应该在所选择的媒介液中保持性质长时间不变。

我们现已发现，通过本发明的方法可以获得具备上述特点的药物液体制剂的受控释放治疗系统。该系统基本上包括含有效成

份（特别是茶碱及其药学上可以接受的盐）和适当的赋形剂的微粒核，用几种适当选择的物质交替包衣，在媒介液中含有与微粒中有效成份相同的速效剂量的药物。

在本申请书中，我们所说的茶碱包括其所有药学上可以接受的盐。

为了得到具有所需特性的体系，必须先得到其表面易于形成均匀薄膜的微粒，这样才能保证稳定的释放。

为此，首先需将有效成份制成颗粒，并且使颗粒的表面均匀光滑。此外，为获得最佳悬浮条件和限制颗粒对肠部的不适作用，必须保证包衣完成后颗粒的最终大小在 50 至 500 微米之间。包衣的微粒与适当的悬浮剂、芳香剂及添加剂混合并以此形式贮存，形成的制剂可悬浮于水媒介液中。另一方法是将包衣的微粒分散并在含有悬浮剂、芳香剂等合适液体媒介液的分散体形式保存，以便获得立即可用的剂型。这两种制剂均具有稳定的特性，可在室温下保持长达几个月。

本发明的目的还在于，通过所述制剂的制备方法，除了获得延长疗效作用外还可获得迅速的治疗反应。这种迅速反应是由于除了控制释放形式之外在剂型内还同时存在与含在延长释放形式中相同的、预定数量的有效成份，其数量主要随延长释放形式中含有的有效成分在选择作为媒介物的液体中的溶解度而变。上述数量的有效成份可以事先溶于或临时加入液体制剂中。因此，一定剂量的有效成份可立即发生作用，这可填补可控释放形式发挥作用所需的时间间隔。

本发明适用于具有不同特性的，特别是临时形成悬浮液形式

的多种药物。也可用于在溶液中趋于不稳定的药物。特别令人感兴趣的是用茶碱作为有效成份的药物。

长期以来茶碱一直被认为是治疗急性和慢性支气管狭窄综合症的优选药物。用该药治疗时，每天需多次用药，而且要继续应用相当长的时间直至症状消失。因此茶碱的可控释放的药用制剂具有双重优点：既尽可能长时间地维持血浆药物在治疗浓度的水平，又能限制每日用药的次数，因此改善了病人的顺应性。此外，还有前述的个人易调节剂量和实际使用的优点。

详细地说，本发明是关于制备可用液体形式用药的受控释放治疗体系的方法，该体系包括：

1)有效成份，特别是茶碱的受控释放形式，其颗粒大小在 50 至 500 微米之间，易于在液体中长期保持悬浮状态，其中包括，

1.1)一种有效成分，用赋形剂适当地转变为微粒核，该核心具有明确限定的工艺学和形态学特点，这是保证后继的薄膜层均匀分布和重复性的基础。

1.2)与上述微粒核接触的第一层包衣，目的是形成对 PH 变化不敏感的屏障。该屏障起扩散膜的作用，它可调节核内药物的释放。同时，由于其固有的特征，有可能维持其预定的尺寸。

1.3)在第一层之上的一系列逐层包衣，这些包衣在保持预定的颗粒尺寸的同时，形成具有亲水性和亲脂性各层的交替排列，其数目和次序可加以调整以适应所用有效成份的药理学特性。这样使治疗反应最优化，同时包衣微粒在液体媒介液中悬浮时可获得完全的分散。

2)供所述受控释放形式用的媒介物体系，它可采取以下两种形

式之一:

2.1)含悬浮剂、甜味剂和 1)中描述的受控释放形式的干燥混合物,以便得到一种在使用时重新组成的制剂,该制剂的流变特性使包衣微粒在混入水基溶剂后能维持悬浮状态,并保持释放特性长时间不变。

2.2)上述悬浮液和甜味剂的水溶液, 1)中所述的受控释放形式可在其中长时间悬浮并保持最佳释放条件。

3)将计划量的有效成份加入 2.1)所述的混合物中或溶于 2.2)所述的溶液中,以便在服用时立即提供有效的治疗剂量。

根据本发明我们发现用湿法将有效成份和赋形剂捏和制粒,可以得到具有高含量有效成份的颗粒,该颗粒具有均匀的几乎是球形的表面,在最后包衣的状态,粒度在 50 至 500 微米(最好是 125 至 300 微米)之间,表观密度在 300 至 800g/l(最好在 500 至 600g/L)之间,且脆性很低。本发明的方法可用于具有不同物理化学性质和属于不同治疗种类的有效成份。该体系可用于多种有效成份,无论是酸性、碱性或是中性的。例如,该体系可用于消炎、抗组胺、利尿、胃动力(gastrocinetic)和抗哮喘药。该体系特别适用于茶碱。

使用的赋形剂可从以下湿法捏和制粒常用的物质中选择,例如可以用磷酸氢钙、乳糖、微晶纤维素、淀粉、滑石粉、糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙烯基乙酸酯共聚物、磷酸钠、氢化蓖麻油、柠檬酸、酒石酸。湿法捏和制粒的液体可以是水或与水混溶的溶剂,如乙醇和其它常用的醇类,或水-醇混合液。

根据本发明,然后用已知的包衣技术将颗粒依次用不同组成

的薄膜逐层包衣。例如，下面列出了可以形成三种不同类型薄膜的物质。

颗粒的第一层包衣

第一种成份与第二种成份的各种不同比例的混合物，第一种成份包括：纤维素衍生物，如邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙基纤维素、乙酸羧甲基纤维素、乙酸丁酸羧甲基纤维素和类似物，或甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯的共聚物及其类似物；第二种成份包括：氢化的和部分氢化的棉子油、花生油、蓖麻油和类似物。另外还可加入合适的增塑剂，如邻苯二甲酸二乙酯、一甘油乙酸酯、聚乙二醇、柠檬酸烷基酯。

逐层包衣

亲脂性成份层：如含 6 至 32 个碳原子的脂肪酸一、二、三甘油酯，巴西棕榈蜡，蜂蜡，小烛树蜡，醇类，脂肪酸类及其类似物。

亲水性成份层：

具有或不具有抗胃特点的物质，例如：乙酰邻苯二甲酸纤维素，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，甲基丙烯酸、丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物以及类似物。

对于这种类型的成膜材料，同时加入增塑剂是有用的。作为增塑剂，例如可用邻苯二甲酸二乙酯，癸二酸二丁酯，甘油三乙酸酯，柠檬酸三烷基酯，乙酰化植物油和甘油酯，聚乙二醇，丙二醇等。最适增塑剂的选择取决于是在水介质中还是在有机溶剂中或水与有机溶剂混合液中应用。

作为薄膜溶剂，实际上除水外还可用氯化的溶剂，如：氯仿和其它物质；醇类如乙醇、甲醇、异丙醇和其它物质；也可用酮类，如丙酮、甲乙酮和其它物质。

薄膜包衣包括覆盖在颗粒表面的第一层，接着是由亲脂性和亲水性物质组成的一层或适当交替的“洋葱式”多层重叠。除需要交替排列的亲脂和亲水层外，包衣的层数和次序基本上决定于所服用的有效成份的特点和所需要的释放特点。作为实例，我们在下面列出了一些可能的包衣次序：

a) 乙基纤维素和氢化蓖麻油，然后是乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂。

b) 乙基纤维素和氢化蓖麻油，接着是乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂，然后用蜡和乙酰邻苯二甲酸纤维素交替包衣，最后用乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂层作为最外层。

c) 乙基纤维素和氢化蓖麻油，接着用甘油单硬脂酸酯、蜂蜡、十六烷醇和十八烷醇组成的混合物进行包衣，然后是乙酰邻苯二甲酸纤维素层和增塑剂层。如果需要，亲脂和亲水层可重复交替多次。

d) 乙基纤维素和氢化蓖麻油，接着是甘油单硬脂酸酯、蜂蜡、十六烷醇和十八烷醇组成的混合物层，然后用乙酰邻苯二甲酸纤维素和增塑剂层交替包衣。

e) 包衣次序与上述 a)、b)、和 c) 类似，不同之处是将氢化蓖麻油换成二乙基乙酰邻苯二甲酸酯或其它增塑剂。

按照本发明，然后将根据所述方法包衣的颗粒以下面的形式掺入媒介液中：

a)制成配好备用的悬浮液。

b)制成可在用前临时混悬的固体混合物。

除适量的含有一定剂量受控释放的有效成份的包衣微粒之外，构成剂型 a)的媒介液成份包括：

1)溶液中一定剂量的有效成份，构成可迅速吸收的部分。

2)悬浮剂和结构剂，如纤维素酯、微晶纤维素，藻酸衍生物，聚乙烯吡咯烷酮衍生物。

3)糖类，如蔗糖和山梨醇。

4)缓冲液，如柠檬酸和柠檬酸钠，甘氨酸和盐酸，磷酸钠和钾等。

5)防腐剂和抑菌剂，如对羟基苯甲酸酯。

6)芳香剂和甜味剂，如糖精和其它物质等。

7)水或水与溶剂（如乙二醇、乙醇、丙三醇）的混合液。

另一方面，剂型 b)系由含受控释放剂量的有效成份的包衣颗粒混合物与另一混合物所组成，另一混合物系由快速释放药物组分与上面 2 至 6 项所述赋形剂组成，并可按传统方法制粒。

特别强调的是，临时配制的悬浮液 b)的药物剂型的用途是使水媒介液也可以用于那些在水媒介液中在可预见的用于治疗的时间内可能出现化学稳定性问题的有效成分。

我们现在将给出方法、表格和实例，它们仅是为了更好地阐述本发明，显示其优点及适用性，而不是限制本发明。即使在某些实例中只涉及一些已知药物，但显然本发明可用于许多种类类似结构或不同结构的有效成分。

实例 1

A. 微粒的制备

将有效成份和赋形剂置于捏和容器中，粉末经一段充足的时间混合后得到均匀的混合物，然后加入捏和液体。液体通过直径约 0.5 至 2mm 的喷嘴均匀喷洒在混匀的粉末中，喷嘴直径取决于喷射压（从 0.5 至 6 巴）和所用湿润液体的种类。通过改变喷嘴的尺寸，可获得程度不同的细分雾化作用，以便根据需要调节湿润过程中的液体分布。湿润液体可经过蠕动泵或类似的系统导入喷嘴，流速可为 20 至 80ml/分钟，这决定于所选用的液体。总而言之，通过上述方法使液体在粉末混合物中均匀分布。在湿润结束时，将混合物保持 5 至 20 分钟，使颗粒变为球形。这一过程决定于操作条件和前面步骤中所使用的材料。一旦微球形成，立即将产物按已知技术在固定炉或流化床中干燥，得到供薄膜包衣用的有高含量有效成份的颗粒，其粒度在 50 至 500 微米之间，形状为球形，无尖锐和不连续的表面。

将粒度在 50 微米以下的粉末和粒度在 500 微米以上的粗粉分离，并用研磨机研碎，并用于以后的操作中。

下面报告用上述技术得到的 100 克颗粒的成份：

成份	重量(g)
a)	
茶碱	80
二水合磷酸氢钙	10
滑石粉	5
聚乙烯吡咯烷酮乙烯基乙酸酯	5
b)	

微粒化的茶碱水化物	24
微晶纤维素	15
玉米淀粉	15
乳糖	39
聚乙烯吡咯烷酮	7
c)	
微粒状酮咯酸	2
微晶纤维素	15
玉米淀粉	15
乳糖	58
聚乙烯吡咯烷酮	10
d)	
微粒化的茶碱水化物	80
氢化蓖麻油	10
滑石粉	5
聚乙烯吡咯烷酮乙烯基乙酸酯	5
e)	
无水微粒化茶碱	80
柠檬酸-水合物	9.6
二水合磷酸氢二钠	0.4
滑石粉	2.5
聚乙烯吡咯烷酮乙烯基乙酸酯	7.5

B.微粒的薄膜包衣

用已知的技术，如传统的衣锅，流化床系统及其它类似方法

进行薄膜包衣。将成膜材料溶于有机溶剂中应用，或者应用包衣材料的水分散液，或甚至直接使用熔融状态的包衣材料。

下面报道 100ml 成膜溶液的包衣层成份的一些实例。

a) 与颗粒接触的第一层成膜包衣

成份

乙基纤维素	1g
氢化蓖麻油	4g
氯仿	65ml
乙醇	35ml

或:

乙基纤维素	4g
邻苯二甲酸二乙酯	1g
氯仿	65ml
95 % 乙醇	35ml

或:

乙基纤维素	4g
氢化蓖麻油	1g
氯仿	65ml
95 % 乙醇	35ml

b) 亲水性薄膜包衣

成份

乙酰邻苯二甲酸纤维素	5g
------------	----

邻苯二甲酸二乙酯	1.25g
丙酮	75ml
异丙醇	25ml

c) 亲脂性薄膜包衣

成份

甘油单硬脂酸脂	9g
白蜂蜡	0.8g
十六烷醇	0.1g
十八烷醇	0.1g
氯仿	90ml
甲醇	10ml

形成薄膜的方法

将颗粒球放入带有 1.2mm 喷嘴的 Glatt 流化床装置中，该装置预先加热至 35℃。用蠕动泵将包衣溶液 a) 导入喷嘴喷洒，保持液体恒定的流量。通过注入 2 巴压力的气体，使喷洒呈雾状。一旦用溶液 a) 包衣结束，依次使用溶液 b) 和 c) 交替包衣，方法类似。根据有效成份的特性和对释放的要求，可用溶液 b) 和 c) 重复成膜几次。一般来说，最后的包衣层由溶液 b) 构成。当包完最后一层薄膜时，将已包衣的颗粒干燥，例如将其放入 Glatt 流化床装置中于 40℃ 至少干燥 30 分钟。此后即可将包衣的产物分散在媒介液中。

c. 即用型液体制剂的制备

在一部分制备需用的水中使防腐剂溶解，结构形成剂分散直

至溶胀，然后加入所需速效剂量的有效成份和所需的赋形剂和甜味剂，再加缓冲液和含有效成份的受控释放颗粒，最后加入芳香剂，使溶液达所需体积。

下面介绍制备相当于 3g 无水茶碱的 100ml 液体剂量成份的实例。

成份	量
茶碱 (速效剂量)	0.6g
包衣颗粒 (缓释剂量)，相当于无水茶碱	2.4g
微粒纤维素	2.0g
羧甲基纤维素钠	0.26g
羟乙基纤维素	0.05g
蔗糖	14.00g
糖精钠	0.10g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
甘氨酸	0.73g
1N 盐酸	1.2ml
薄荷茛菪香料	0.5g
水	加至 100ml

实例 2

需重新组成的液体制剂的制备。我们介绍的是 100ml 临时配制的悬浮液的成份：

成份	量(g)
茶碱 (速效剂量)	0.60

包衣颗粒(缓释剂量), 相当于无水茶碱	2.40
藻酸钠	1.00
柠檬酸钠	0.22
柠檬酸	0.41
糖精钠	0.20
对羟基苯甲酸甲酯钠	0.15
对羟基苯甲酸丙酯钠	0.05
桔香粉	0.10
蔗糖	14.00

按实例 1 所述方法制备缓释颗粒, 按 B 方法进行连续多层薄膜包衣, 并以合适的比例将其与快速释放部分的颗粒混合。快速释放部分的颗粒通过在水中将由茶碱、蔗糖、藻酸钠、糖精钠、柠檬酸钠、柠檬酸、对羟基苯甲酸甲酯钠和丙酯钠组成的混合物捏和制得。在 0.300mm 筛上过筛成粒, 将产物干燥直至湿度不变, 再加上香粉。

释放控制

使用粉末搅拌仪 II (桨叶式, 美国药典 21 版) 进行释放控制的试验, 在 50 转/分下使用 900ml pH7.4 磷酸缓冲液, 该缓冲液含以下成份:

二水合磷酸氢二钠	14.40g
二水合磷酸二氢钠	2.96g
软化水	加至 1000ml

按已知的方法, 用分光光度法或高效液相色谱法测定释放的有效成份。释放试验在具有不同组成和类型的包衣薄膜微粒上进